

국한성 두경부 비호지킨스 림프종 환자에서의 다방면치료

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 내과학교실*, 연세암센터

표홍렬, 서창옥, 김귀언, 노재경*

Abstract=

Multimodal Approaches in the Patients with Stage I,II Non-Hodgkin's Lymphoma of the Head and Neck

Hong Ryull Pyo M.D., Chang Ok Suh M.D., Gwi Eon Kim M.D.
and Jae Kyung Rho M.D.*

*Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine
Department of Medical Oncology, Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea*

Purpose : Traditionally the patients with early stage non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck was treated with radiotherapy. But the results were not satisfactory due to distant relapse. Although combined treatment with radiotherapy and chemotherapy was tried with some improved results and chemotherapy alone was also tried in recent years, the choice of treatment for the patients with early stage non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck has not been defined. Therefore, in order to determine the optimum treatment method, we analysed retrospectively the outcomes of the patients with Ann Arbor stage I and II non-Hodgkin's lymphoma localized to the head and neck who were treated at Severance Hospital.

Materials and Methods : 159 patients with stage I and II non-Hodgkin's lymphoma localized to the head and neck were treated at our hospital from January, 1979 to December, 1992. Of these patients, 114 patients whose primary sites were Waldeyer's ring or nodal region, and received prescribed radiation dose and/or more than 2 cycles of chemotherapy, were selected to analyze the outcomes according to the treatment methods (radiotherapy alone, chemotherapy alone, and combined treatment with radiotherapy and chemotherapy).

Results : Five year overall actuarial survival of the patients whose primary site was Waldeyer's ring was 62.5%, and that of the patients whose primary site was nodal region was 53.8%. There was no statistically significant difference between survivals of both groups. Initial response rate to radiotherapy, chemotherapy, and combined treatment was 92%, 83%, 94% respectively, and 5 year relapse free survival was 49.9%, 52.4%, 58.5% respectively (statistically not significant). In the patients with stage I, 3 year relapse free survival of chemotherapy alone group was 75% and superior to other treatment groups. In the patients with stage II, combined treatment group revealed the best result with 60.1% of 3 year relapse free

survival. The effect of sequential schedule of each treatment method in the patients who were treated by combined modality was analyzed and the sequence of primary chemotherapy + radiotherapy + maintenance chemotherapy showed the best result (3 year relapse free survival was 79.1%). There was no significant survival difference between BACOP regimen and CHOP regimen. Response to treatment was only one significant ($p < 0.005$) prognostic factor on univariate analysis and age and mass size was marginally significant ($p < 0.1$). On multivariate analysis, age ($p = 0.026$) and mass size ($p = 0.013$) were significant prognostic factor for the relapse free survival.

Conclusion : In summary, the patients, who have non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck with stage I and mass size smaller than 10 cm, can be treated by chemotherapy alone, but remainder should be treated by combined treatment method and the best combination schedule was the sequence of initial chemotherapy followed by radiotherapy and maintenance chemotherapy.

Key Words : Head and neck lymphoma, Radiotherapy, Chemotherapy, Combined treatment, Multivariate analysis

서 론

비호지킨스 림프종은 림프절과 림프 조직에서 발생하는 악성 림프종으로서, 원발 병소의 약 3/4는 림프절이지만, 10-25%는 Waldeyer's ring, 위장관 또는 중추 신경계 같은 림프절의 장기에서도 발병하며 림프절의 장기중 1/3은 두경부에서 병변이 생긴다. 그리고 비교적 원발 병소에 국한되는 호지킨스병과는 달리 전신에 걸쳐서 다발성 병변을 보이는 경우가 많아서¹⁻⁵⁾, 병변이 원발 부위에만 국한되어 있는 경우는 약 11-20%에 불과하며, 이 가운데 약 1/3이 두경부에 국한되어 있는 것으로 보고되고 있다^{1, 3, 4)}. 국한성 두경부 림프종은 원발부위를 경부 림프절과 림프절의 장기로 나눌 수 있는데 림프절의 장기로는 설편도, 구개편도, 이관 편도, 인두 편도 등을 포함하는 Waldeyer's ring이 가장 많은 것으로 보고되고 있다⁶⁻¹²⁾.

Waldeyer's ring을 림프절에 포함시킬 것인지¹³⁻¹⁵⁾, 림프절의 장기로 포함시킬 것인지¹⁵⁻¹⁹⁾에 대해서도 의견이 분분하나 Ann Arbor 병기에서는 림프절에 포함시키고 있으며²⁰⁾, 예후가 다르므로 경부 림프절이나 림프절의 장기 모두에서 따로 분리시키자는 주장도 있다^{8, 21)}.

두경부 림프종이 원발 부위에 따라서 예후가 다른지에 대하여는 오래전부터 의견이 분분해 왔고 몇몇

저자들은 Waldeyer's ring이 두경부의 다른 부위에 비해서 예후가 좋다고 주장하기도 하지만^{8, 10, 22)} 원발 부위가 예후에 영향을 미치지 않는다는 주장도 보고되고 있다^{14, 23, 24)}.

국한성 두경부 림프종의 치료에 있어서는, 원발 부위와 병리 조직학적 소견 등 여러 소견에 의하여 달라지기는 하나 과거에는 전통적으로 방사선 치료가 시행되어 왔고 그 결과는 42%-71% 의 전체 생존율과 41.9%-48% 까지의 무재발 생존율 등 다양한 성적이 보고되고 있으며 이렇게 방사선 단독으로는 결과가 만족스럽지 못하고 또한 횡경막하 재발 등 원격 재발이 많은 것^{6, 7, 9, 11, 14, 19, 25-27)}을 고려하여 방사선 치료와 전신 항암 화학 요법의 병용 요법을 시행하여 58%-85% 까지의 생존율을 보고하였으며^{9, 11, 14, 27)}, 최근에는 국한성 두경부 림프종을 포함하여 초기 비호지킨스 림프종을 항암 화학 요법 단독으로 치료하려는 시도가 시행되고 있으며 아직 추적 관찰 기간이 비교적 짧으나 65%-85% 정도의 생존율을 얻어내고 있다^{11, 28-32)}. 이렇듯 두경부 림프종의 분류 및 치료 방법은 그동안 상당히 많은 연구가 진행되어 오기는 했으나 상대적인 발생 빈도가 그리 높지 못한 등의 이유로 원발 부위에 따른 임상 양상의 차이나 예후에 있어서 아직 명확한 정립이 부족한 상태이고, 치료 방법에 있어서도 어떠한 환자에서 어떠한 치료 방법을 선택할 것인가에 대해서 다양하고 이질적인 연구 결과들이 나와 있어서

결정을 혼란스럽게 하고 있다. 더구나 우리 나라에서의 비호지킨스 림프종은 예후 불량 조직형이 많다는 연구 결과^{33, 34)}가 나와 있고 일본과 홍콩 등의 극동 지역은 미국보다 follicular 림프종이 적다¹¹⁾는 보고가 나와 있어 우리 나라의 림프종의 자연 행태가 미국 등과는 다를 가능성이 있어 우리 나라 자체의 연구가 시급한 상황이다. 본원에서의 연구^{6, 27, 35)}와 서울 대학교에서의 연구⁷⁾가 나와 있으나 그 연구 숫자가 매우 작은 상황이고 추적 관찰 기간이 길지 못한 점이 지적되고 있다. 이에 본 저자는 좀더 많은 숫자의 환자를 대상으로 원발 부위가 Waldeyer's ring과 경부 림프절인

경우에 예후의 차이를 살펴 보고, 또한 치료 방법에 대한 분석을 시행하여 우리 나라 두경부 림프종 환자에 대한 가장 적절한 치료 방법을 모색해 보고자 본원에 내원한 국한성 두경부 림프종 환자를 대상으로 그 치료 방법과 결과에 대한 후향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자군

1979년 1월부터 1992년 12월까지 연세 대학교 의

Table 1. Patient Characteristics for 114 Patients with Stage I,II Head and Neck Non-Hodgkin's Lymphoma Whose Primary Sites were Waldeyer's Ring and Nodal Region and Who were given Prescribed Radiation dose and more than 2 Cycles of Chemotherapy

	RTx ¹	CTx ²	Combined ³	Total
No. of patients	25	26	63	114
Male : Female	16 : 9	12 : 14	41 : 22	69 : 45
Age				
< 50 years old	17	11	35	63
≥ 50 years old	8	15	28	51
Primary site				
Nodal	6	12	26	44
Waldeyer's ring	19	14	37	70
B symptom				
Yes	3	7	3	13
No	22	19	60	101
Pathology ⁴				
WDL	1	2	1	4
NPDL	0	0	1	1
NMLH	0	0	1	1
NH	0	1	0	1
DPDL	2	0	11	13
DMLH	4	2	10	16
DH	13	16	33	62
LB	0	1	0	1
UD	0	1	1	2
unknown	5	3	5	13
Mass size ⁵				
< 5cm	7	6	17	30
5-10cm	8	3	13	24
≥ 10cm	1	4	4	9
unknown	9	13	29	51
Stage (Ann Arbor Classification)				
I	10	12	30	52
II	15	24	33	62

1. RTx: radiotherapy alone 2. CTx : chemotherapy alone

3. Combined: combined treatment with radiotherapy and chemotherapy

4. Pathology: WDL: well differentiated lymphocytic; NPDL: nodular poorly differentiated lymphocytic;

NMLH: nodular mixed lymphocytic and histiocytic; NH: nodular histiocytic;

DPDL: diffuse poorly differentiated lymphocytic DMLH: diffuse mixed lymphocytic and histiocytic;

DH: diffuse histiocytic; LB: lymphoblastic, diffuse; UD: undifferentiated lymphocytic;

5. Mass size : 장경을 기준으로 하였다.

과대학 세브란스 병원 또는 암센터에 내원하였던 병기 1, 2기의 두경부에 국한된 비호지킨스 림프종 환자를 대상으로 하였고, 쇄골 상와 림프절을 단독으로 침범한 환자는 제외하였으며, 환자 총 수는 159 명이었다. 원발 부위로서 가장 많은 부위는 Waldeyer's ring이 84명으로 전체 환자의 52.9%를 차지 하였고, 그 다음이 경부 림프절로서 32.1%(51명)를 차지하였으며, 다음은 비강으로 5.7%(9명)를 차지하였다. 기타 연구개(4명), 부비동(3명), 이하선(2명) 등이 원발 부위로 관찰되었고, 성문 상부, 결막, 경구개, 갑상선, 하인두 등의 원발 부위도 각각 1 명씩 관찰되었다.

치료 효과를 집중적으로 보기 위하여 적절한 치료를 받은 환자만 분석대상으로 하였는데, 방사선 치료의 경우에는 예정된 선량이 조사 되었으며 항암 화학요법의 경우에는 3회 이상 투여된 경우를 적정 치료로 간주하였을때, 134명이 이에 적합하였다. 환자군을 좀더 균일화하기 위하여 원발 부위가 Waldeyer's ring 과 경부 림프절인 경우로 다시 제한하였으며 총 114 명 이었다. 환자 특성을 살펴 보면 전체 남녀비는 1.5: 1 이었으며, 병리 조직학적 아형은 Rappaport 분류법³⁶⁾으로 하였는데, 이는 본 연구 대상 기간 거의 대부분에서 이 분류 방식을 사용하고 있었고 최근에야 Working formulation으로 보고가 되고 있기 때문이다. 13명의 환자에서는 아형의 세분화없이 단지 "림프종" 이라고만 보고되어 있었는데 이는 주로 대상 기간중 초기의 환자에서 있었다. 원발 부위의 종양을, 장경을 기준으로 5 cm 간격으로, 5 cm 미만과, 5 cm 이상 10 cm 미만, 10 cm 이상의 3군으로 나누었으며 병기는 Ann Arbor staging²⁰⁾으로 하였다. 이들 환자를 대상으로 치료 방법들간의 비교와 분석을 시행하였으며, 이 환자들을 치료 방법별로 나누어 보면 방사선 단독 치료군이 25명, 항암 화학 요법 단독 치료군이 26명, 방사선 치료와 항암 화학 요법의 병용 요법군이 63명 이었고 환자 특성상 3 군간에 유의한 차이를 보이는 요인은 없었다(Table 1).

2. 병리 조직학적 소견

114명에 대한 Rappaport 분류법에 의한 병리 조직학적 분류상 결절형은 총 3명으로 2.6% 였으며, poorly differentiated lymphocytic(NPDL), mixed lymphocytic and histiocytic(NMLH), histiocytic(NH)이 각각 1명씩이었고, 이 중 2명은 병용 요법으로 치료 받았고, 1명은 항암 화학 요법 단독으로 치료 받았다. 제일 많은 조직 병리형은 diffuse histiocytic(DH)이였

는데 62명으로 전체 환자의 54%였고 대부분(80%)의 환자는 diffuse poorly differentiated lymphocytic (DPDL), diffuse mixed lymphocytic and histiocytic (DMLH), diffuse histiocytic(DH)에 속하였다. Rappaport 분류상의 예후 양호형 아형 (diffuse well differentiated lymphocytic(WDL), NPDL, NMLH)과 나머지 예후 불량형 아형으로 구분하여 보면 예후 양호형 아형이 6명(5.3%) 이었고, 95 명(83.3%)이 예후 불량형 아형이었다(Table 1).

3. 병기 결정

병기 결정을 위하여 시행된 검사로 기본적인 혈액 검사와 영상 검사 및 골수 생검 등이 시행 되었으며, 전체 환자 중 각 검사가 시행된 비율은 Table 2 에 나타낸 바와 같다. 최근에는 거의 기본적으로 복부 전산화 단층 촬영이 시행되고 있었고, 이에 반해 lymphangiogram은 거의 시행되지 않고 있었다. 병기 결정을 위한 개복술은 한 명의 환자에서도 시행되지 않았고, 골수 검사는 54%에서 시행되었다. B증상은 114 명의 전체 환자중 13명에서만 있었다. 앞서 언급한 바와 같이, 병기는 Ann Arbor staging system에 따라서 구분하였다²⁰⁾.

4. 치료 방법

방사선 치료는 총 88명의 환자에서 시행되었는데

Table 2. Staging Work up

head and neck CT : 75 %
chest X-ray : 100 %
chest CT : 37 %
abdominopelvic CT : 68 %
lymphangiography : 7 %
abdominal ultrasonography : 31 %
liver scan : 6 %
bone marrow biopsy : 54 %
whole body bone scan : 27 %

%는 전체 환자 중의 해당 검사가 시행된 환자수를 나타냄.

Table 3. Methods of Radiation Therapy

field : involved field(primary site only) - 2 patients
primary site + entire neck node - 81 patients
primary site + entire neck + upper mediastinum - 1patient
primary site + mantle field - 4 patients
dose : 3600 cGy - 6040 cGy
median dose : 5000 cGy
< 5000 cGy : 35 patients
≥ 5000 cGy : 53 patients

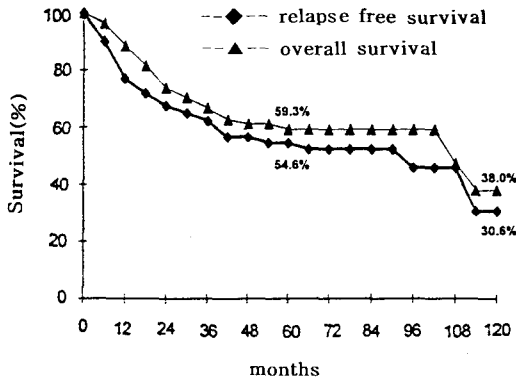


Fig. 1. Relapse free survival and overall survival for total patients (n=114).

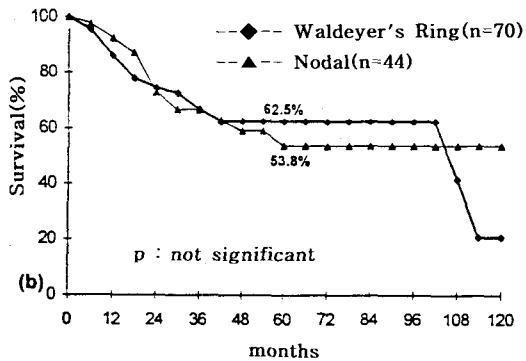
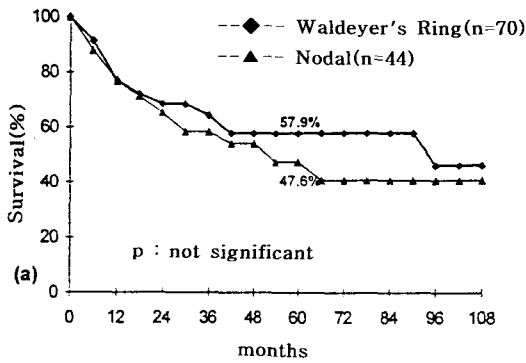


Fig. 2. (a) Relapse free survival by primary sites
(b) Overall survival by primary sites.

대부분(94.3%)은 원발 부위와 전체 경부 림프절을 포함하는 방식으로 4MV LINAC 또는 Co-60 teletherapy unit을 사용하여 Waldeyer's ring과 상부 림프절은 양측 2문 대칭으로 조사하였고 하경부 림프절은 전방향 1문 조사야로 치료 하였다. 2명의 환자에서

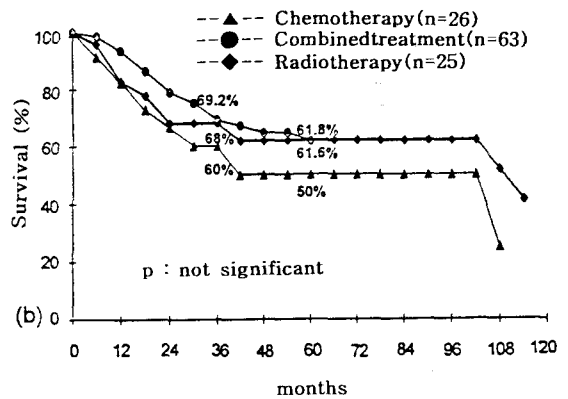
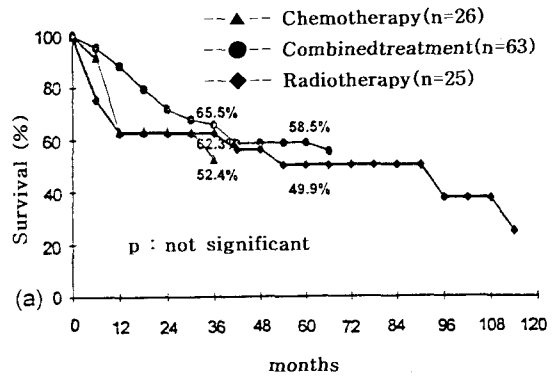


Fig. 3. (a) Relapse free survival by treatment method.
(b) Overall survival by treatment method.

는 원발 부위만 치료하는 국소 조사야로 치료되었다. 방사선량은 180-200 cGy/day로 3600 cGy에서 6040 cGy까지 조사되었으며 선량의 중앙값은 5000 cGy였다. 4000 cGy이상 5000 cGy미만의 선량을 조사받은 환자는 35명(40.2%)이었고, 5000 cGy이상 조사받은 환자는 53명(59.8%)이었다(Table 3).

항암 화학 요법은 BACOP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) 약제가 30명의 환자(34%)에서 시행되었고, CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone) regimen은 34명의 환자(38%)에서 시행되었다. 나머지는 CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) 약제를 포함하여 다양하게 시행되었다 (Table 4).

병용 요법의 경우에는 그 방법이 통일되지 않아서 먼저 방사선 치료 후 항암 화학 요법을 받은 경우, 항암 화학 요법을 2-3회 받은 후 방사선 치료를 받은 경우, 그리고 항암 화학 요법과 방사선 치료 후 유지 항암 화학 요법을 시행받은 경우 등 다양하였다.

Table 4. Methods of Chemotherapy

regimen
BACOP : bleomycin - 5 u/m ² i.v. day of 15,22
adriamycin - 25 mg/m ² i.v. day of 1,8
cyclophosphamide - 650 mg/m ² i.v. day of 1,8
vincristine - 1.4 mg/m ² i.v. day of 1,8
prednisone - 60 mg/m ² p.o. from day 15 to 28
repeat every 28 days
CHOP : cyclophosphamide - 750 mg/m ² i.v. day of 1
adriamycin - 50 mg/m ² i.v. day of 1
vincristine - 1.4 mg/m ² i.v. (maximum 2.0 mg) day of 1
prednisone - 100 mg p.o. day from 1 to 5
repeat every 21 days
Others : regimens other than BACOP, CHOP
methods - more than 2 cycles were given pre- and post-radiotherapy
patients treated with
BACOP : 30 patients (34 %)
CHOP : 34 patients (38 %)
Others : 25 patients

5. 추적 관찰

환자들의 세브란스 병원의 외래 및 입원 기록과, 암 센터의 약물 요법실, 방사선 치료실 의무 기록을 조사하였으며, 기록상으로 추적 관찰되지 않은 환자는 전 화상으로 현재 상태 또는 사망 여부를 확인하였다. 전화 연락도 불가능 하였던 환자는 호적지 관할 관청에 우편 엽서를 보내어 호적상의 사망, 생존 여부만을 조사하였다. 전체 환자 중 82%에서 2년 이상 또는 사망 시까지 추적되었으며 75%에서는 3년 이상 추적되었다. 추적 관찰 기간의 중앙값은 45개월이었다.

6. 치료 결과에 대한 분석과 통계 처리

환자의 치료에 대한 반응은 WHO의 구분³⁷⁾에 따라 complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD)로 나누었다. 환자의 생존 기간에 대한 기준은 치료 시작 일로부터 잡았으며 생존율은 Kaplan Meier 방식에 의하여 계산하였다³⁸⁾. 생존율에 대한 비교는 단일 변량 분석은 log-rank test로 하였으며, 다변량 분석(multivariate analysis)은 Cox의 비례 위험 회귀 모형을 이용하여 계산 하였다³⁹⁾. 치료 군간의 특성상의 차이에 대한 검정은 비율 검정으로 하였고 유의 수준은 0.05를 기준으로 유의성을 판정하였다.

결 과

환자 전체의 5년 무재발 생존율과 전체 생존율은

각각 54.6%와 59.3%였으며, 약 3년까지는 재발과 사망이 계속 관찰되었으나, 3년 이후에는 거의 안정화되는 양상을 보였다(Fig. 1).

원발 부위별 생존율을 비교하여 보았을 때, Waldeyer's ring과 경부 림프절 사이에는 뚜렷한 생존율의 차이를 보이지 않았다 (Fig. 2). 재발은 치료 후 CR을 얻은 이후에 연구 시점까지 그 상태가 계속 추적 관찰된 96명의 환자만을 대상으로 하였으며, 재발 부위에 있어서는 국소 재발은 Waldeyer's ring 과 경부 림프절 각각 7%, 5% 로 차이가 없었고, 원격 재발에서는 Waldeyer's ring 보다는 경부 림프절 환자에서 횡경막 하 재발이 많은 양상을 보였다(Table 5).

각 치료 방법에 따른 반응율은 Table 6과 같으며, 방사선 단독 치료군과 병용 요법군에서는 각각 92%와 94%의 CR 율을 나타냈으나, 항암 화학 요법 단독 군에서는 83%만이 CR을 얻었다.

각 치료 방법에 따른 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다. 항암 화학 요법군의 추적 관찰 기간이 아직 길지 않으므로 3년 무재발 생존율을 비교해 보면, 방사선 단독 치료군은 62.3%, 항암 화학 요법 단독 치료군은 52.4%, 병용 요법군은 65.5%였다. 전체 생존율에서는 통계적 의미는 없으나 항암 화학 요법 단독 치료군이 다른 두 치료 방법에 비하여 생존율이 약간 낮은 양상을 보였다(69.2%, 68% vs 60%) (Fig. 3(a), (b)).

치료 방법에 따른 생존율의 차이를 좀더 자세히 보기 위하여 환자를 병기 1기와 2기로 나누어서 분석해 보았다(Table 7). 먼저 1기 환자에서는 통계적 의미가 없으나 항암 화학 요법 단독군에서 무재발 생존율이

Table 5. Site of First Relapse by Primary Site

	Local ¹	Distant relapse		
		Supradia ²	Infradia ³	Disseminated ⁴
Waldeyer's ring (n=59)	4 (7%)	4 (7%)	2 (3%)	7 (12%)
Nodal(n=37)	2 (5%)	1 (3%)	6 (16%)	5 (14%)

※ 114명의 전체 환자 중 치료 후에 CR을 얻었고 이후 계속 그 상태가 추적 관찰된 96명의 환자를 대상으로 재발을 분석하였다.

1. Local : locoregional relapse; 2. Supradia : supradiaphragmatic relapse;
 3. Infradia : infradiaphragmatic relapse; 4. Disseminated : CNS or both side of the diaphragm relapse
 5. () 밖은 환자 수, () 안은 %을 나타냄.

Table 6. Response Rate by Treatment Methods

	CR ¹	PR ²	SD ³	PD ⁴	unknown
RTx ⁵	23 (92%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)	0
CTx ⁶	20 (83%)	3 (13%)	0 (0%)	1 (4%)	2
Combined ⁷	59 (94%)	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0

1. CR : complete response; 2. PR : partial response; 3. SD : stable disease;
 4. PD : progressive disease; 5. RTx : radiotherapy alone; 6. CTx : chemotherapy alone;
 7. Combined : combined treatment with radiotherapy and chemotherapy
 8. () 밖은 환자수, () 안은 %을 나타냄.

Table 7. 3-year Relapse and Overall Survival Rates by Treatment Methods

	RTx ¹		CTx ²		Combined ³		p-value
	RFS ⁴	OS ⁵	RFS	OS	RFS	OS	
Stage I (n=52)	66.7	87.5	75.0	77.8	71.5	76.6	N.S.
Stage II (n=62)	59.3	57.0	36.7	45.9	60.1	63.0	N.S.

- ※ 숫자는 생존율(%을 나타낸다.
 1. RTx : radiotherapy alone; 2. CTx : chemotherapy alone;
 3. Combined : combined treatment with radiotherapy and chemotherapy
 4. RFS : relapse free survival; 5. OS : overall survival

Table 8. 3-year Relapse and Overall Survival Rates by Schedule of Combined Treatment

	RT+CT ¹		CT+RT ²		CT+RT+CT ³		p-value
	RFS ⁴	OS ⁵	RFS	OS	RFS	OS	
Overall (n=63)	45.5	50.0	65.0	66.8	79.1	78.5	N.S.
Stage I (n=30)	66.7	66.7	75.0	83.3	70.3	76.7	N.S.
Stage II (n=33)	28.6	42.9	60.0	59.1	81.5	81.5	N.S.

- ※ 숫자는 생존율(%을 나타낸다.
 1. RT+CT : 방사선 치료가 먼저 시행된 후에 항암 화학 요법이 시행된 경우
 2. CT+RT : 항암 화학 요법이 먼저 시행된 후에 방사선 치료가 시행된 경우
 3. CT+RT+CT : 항암 화학 요법이 먼저 시행된 후에 방사선 치료가 시행되고 이후에 유지 항암 화학 요법이 시행된 경우
 4. RFS : relapse free survival; 5. OS : overall survival

제일 높았으며 (3년 무재발 생존율이 75%), 전체 생존율에서는 방사선 단독 치료군이 제일 높고 병용 요법군과 항암 화학 단독 치료군이 비슷한 양상을 보였다.

2기 환자에서는 역시 치료군간에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 병용 요법군의 생존율이 제일 높은 경향을 보였다(3년 무병 생존율 60.1%, 3년

Table 9. 3-year Relapse Free Survival According to The Chemotherapy Regimen in The Patients with All Treatment Group (Chemotherapy Alone or Combined Treatment) or Chemotherapy Alone Group

3 year relapse free survival		
	all treatment group	chemotherapy alone group
BACOP	67.1%	82.5%
CHOP	75.4%	66.7%
Others	44.6%	0%

Table 10. Local Control and Survival According to Radiotherapy Dose in The Patients with All Treatment Group(Radiotherapy Alone or Combined Treatment) or Radiotherapy Alone Group

	all treatment group	radiotherapy alone group	
	3 YRFS ¹ (%)	local control ²	3-YRFS(%)
radiotherapy dose < 5000 cGy	71.5 (n=35)	4/6 (67%)	33.3 (n=7)
radiotherapy dose ≥ 5000 cGy	60.0 (n=53)	16/16 (100%)	72.2 (n=18)

※ local control은 CR을 얻은 환자 중, 계속 그 상태가 추적 관찰된 환자들만을 대상으로 하였다.
 1. 3YRFS : 3 year relapse free survival rate. (n=)안은 환자의 숫자를 나타낸다.
 2. local control : 전체 환자 중, 국소 제어된 환자의 비로 나타내었으며, ()안은 백분율을 나타낸다.

Table 11. Site of First Relapse by Treatment Method

	Local ¹	Distant relapse		
		Supradia ²	Infradia ³	Disseminated ⁴
RTx ⁵ (n=20)	2(10%)	0 (0%)	4(20%)	2(10%)
CTx ⁶ (n=20)	2(10%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
Combined ⁷ (n=56)	2 (4%)	4 (7%)	3 (5%)	9(16%)

1. Local : locoregional relapse; 2. Supradia : supradiaphragmatic relapse ;
 3. Infradia : infradiaphragmatic relapse; 4. Disseminated : CNS or both side of the diaphragm relapse;
 5. RTx : radiotherapy alone; 6. CTx : chemotherapy alone;
 7. Combined : combined treatment with radiotherapy and chemotherapy
 8. () 밖은 환자수, () 안은 %를 나타냄.

전체 생존율 63%).

병용 요법군에서 치료 순서에 따라 생존율의 차이가 있는지를 살펴 보면 통계적 의의는 없으나 진단 후 항암 화학 요법이 방사선 치료보다 먼저 시행된 경우에 생존율이 높았는데, 특히 항암 화학 요법+방사선 치료 + 유지 항암 화학 요법의 순서로 치료한 경우에 생존율이 제일 높았다 (3년 무재발 생존율이 79.1%). 반면에 방사선 치료가 먼저 시행된 경우는 생존율이 낮았다. 이러한 양상은 특히 2기 환자에서 병용 요법을 시행할 때 더욱 두드러져서, 방사선 치료가 먼저 시행되고 이후에 항암 화학 요법이 시행된 군에서 생존율이 매우 낮았고, 항암 화학 요법+방사선 치료+유지 항암 화학 요법을 시행한 환자군에서 생존율이

가장 높아서 3년 무병 생존율을 81.5% 까지 얻을 수 있었다(Table 8).

병용 요법군이나 항암 화학 요법 단독 치료군에서 사용된 항암 화학제의 종류에 따라서 생존율의 차이가 있는지 살펴 보았는데 불규칙한 기타의 치료 방법에서는 생존율이 낮았으나 BACOP과 CHOP약제 사이에는 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보이지 않았다 (Table 9).

방사선 단독 치료군과 병용 요법군 환자를 통틀어 전체 환자에서 5000 cGy를 기준으로 생존율을 비교 하여 보았을 때, 5000 cGy미만과 이상에서 생존율이 비슷하였다. 그러나 방사선 단독 치료군에서는 방사선 량이 5000 cGy이상인 경우에 3년 무재발 생존율이

Table 12. Prognostic Factors for 3-year Relapse Free Survival (Univariate Analysis by Log-Rank Test)

	No. of patients	3-YRFS ¹ (%)	P value
Sex			
male	69	60.1	N.S. ⁴
female	45	65.8	
Age			P < 0.1
< 50 years old	63	55.0	
≥ 50 years old	51	73.6	
B symptom			N.S.
Yes	13	49.2	
No	101	64.1	
Stage			N.S.
I	52	71.4	
II	62	55.4	
Primary site			N.S.
Nodal	44	58.6	
Waldeyer's ring	70	64.5	
Mass size(장경기준)			P < 0.1
< 5 cm	30	71.9	
5-10 cm	24	53.0	
≥ 10 cm	9	35.0	
Histologic subtype			N.S.
1) favorable	6	33.3	
unfavorable	95	61.9	
2) nodular	3	100.0	N.S.
DPDL	13	75.0	
DMLH	16	78.7	
DH	62	56.7	
initial response to treatment			P < 0.005
CR ²	102	68.0	
PR ³	8	16.7	

1. 3-YRFS : 3 year relapse free survival 2. CR : complete response
 3. PR : partial response 4. N.S. : not significant

72.2%로, 5000 cGy이하 (33.3%)에 비하여 생존율이 높았는데 통계적인 의의는 없었다. 방사선 단독 치료군에서 방사선량에 대한 국소 제어율을 살펴보면, 5000 cGy미만이 조사된 경우에서 치료 후 CR을 얻었고 환자의 상태가 추적 관찰된 6명중 4명이 국소 제어되었고 5000 cGy이상 조사된 경우에는 치료 후 CR을 얻은 16명 모두 국소 제어를 보였다(Table 10).

치료 방법별 재발 부위를 살펴 보면 병용 요법군에서 국소 재발이 4%로 낮았고, 방사선 단독 치료군에서는 횡경막하 재발이 20%로 많은 양상이었다. 또한 항암 화학 요법 단독 치료군에서 원격 재발이 제일 낮은 경향을 보였고, 전체 환자에서 국소 재발이나 횡경막상 재발은 그 비율이 높지 않았다(Table 11).

예후 인자들을 분석하였는데 기준은 3년까지의 무재발 생존율을 기준으로 하여 단변량 분석을 먼저 시행하였다(Table 12). 성별에 따른 차이는 없었으며, 연령은 50세를 기준으로 하여, 50세 이상인 환자에서 생

존율이 높았으며, 경계적(marginal)인 의미가 있었다(73.6% 대 55%, p<0.1). B 증상이 있는 경우 통계적 의의는 없으나 3년 무재발 생존율이 49.2%로 B symptom이 없는 경우(64.1%)보다 생존율이 낮았으며, 병기에 따라서도 통계적인 의미는 없으나 1기 환자의 3년 무병 생존율이 71.4%, 2기 환자는 55.4%로 1기 환자의 생존율이 높았다. 장경을 기준으로 한 종양의 크기에 따른 분석에서는 종양의 크기가 10cm이상인 경우는 3년 무재발 생존율이 35%, 5cm이상 10cm미만인 경우는 53%, 5cm미만인 경우는 71.9%로 경계적인 통계적 의의(p<0.1)가 있었다. 병리 조직학적 아형을 Rappaport 분류상의 예후 양호형과 예후 불량형으로 나누어 보면, 본 연구의 경우에는 예후 불량형 환자의 생존율이 보다 높았으나 통계적 의미는 없었다. 이를 환자별로 자세히 살펴 보면, 4명의 WDL 환자들의 경우 6-19개월 사이에 모두 재발하였고 13-42 개월 사이에 모두 사망하여 생존율이 매우 낮

Table 13. Prognostic Factors for Relapse Free Survival (Multivariate Analysis)

factors	relative risk	p value
sex	1.3789	0.5104
age	0.2937	0.0269
primary site	2.3219	0.1767
B symptom	1.8106	0.5554
Pathology	4.6733	0.2104
stage	1.2347	0.7312
mass size	11.1436	0.0132
treatment	0.8719	0.7928
chemotherapy regimen	4.6275	0.3148

으므로 전체 예후 양호형 환자(6명)의 생존율이 낮아졌다. 병리 조직학적 아형이 결절형인 환자의 경우에는 현재까지 모두 100% 무병 생존하고 있다. 제일 많은 조직형인 DH 림프종의 3년 무재발 생존율은 56.7%였다. 치료에 대한 초기 반응이 CR인 환자들이 PR이었던 환자들에 비하여 통계적으로 유의하게 생존율이 높았다($p < 0.005$).

예후 인자에 대한 다변량 분석을 시행 하였는데, 50세를 기준으로 한 연령에 따라서 생존율의 차이를 보였으며 ($p = 0.0269$), 종양의 크기가 커질수록 생존율이 감소하였다 ($p = 0.0132$). 기타 성별, 원발 부위, B 증상, 병리 조직학적 아형, 병기, 치료 방법, 항암 화학 요법제의 차이 등은 다변량 분석에서 통계적인 의미를 보이지 않았다 (Table 13).

고 찰

본 연구에서 전체 환자 중 경부 림프절은 32.1%, Waldeyer's ring은 52.9%를 차지하여 Waldeyer's ring이 빈도가 제일 많았는데 이는 국내의 보고나^{6, 7)} 외국의 보고와^{8, 9, 11, 12, 14, 19, 22, 24)} 일치하는 소견이다. 아울러 Waldeyer's ring 림프종의 생존율이 경부 림프절과 차이가 없는 것으로 나타났는데(Fig. 2(a), (b)), 앞서 언급한 바와 같이 이는 아직 논란이 많은 부분이며, Waldeyer's ring 림프종이 복강내 재발이 약 18% - 52%로 많다는 과거의 보고^{25, 40)}와는 달리 본 연구에서는 횡경막하 재발은 3%에 불과하였고 오히려 경부 림프절이 원발 병소인 환자에서 16%로 횡경막하 재발이 많았다(Table 5). 그러나 림프종이 치료 방법에 따라 재발양상이 크게 바뀌므로 여러가지 치료 방법이 사용된 환자군에서 원발 병소에 따른 재발 양상의 차이를 보는 것은 무리가 있을 것으로 사료된다. 그리고 Waldeyer's ring은 원격 재발이 22%, 경부 림

프절은 33%로 전체적으로 국소 재발보다는 원격 재발이 아직 해결해야 할 문제점임을 알 수 있었다 (Table 5).

병리 조직학적 소견상 결절형이 3명(2.6%)이고 나머지는 미만형으로 압도적으로 미만형이 많은 양상을 보였고(Table 1) 이는 이종무 등³³⁾이 우리나라 림프종의 10%가 결절형이었다는 보고보다도 훨씬 작은 수치였다. 3명의 결절형 환자는 모두 현재까지 (34개월에서 49개월까지) 100% 무병 생존하고 있으며, 예후 양호형에 속하는 WDL lymphoma는 모두 6-19개월내에 재발하여, 13-42개월 내에 사망하여서, Rappaport classification의 예후 양호형과 예후 불량형의 구분은 임상 병기에서는 의미가 없으며(Table 12), 결절형과 미만형으로 구분하는 것이 좋을 듯하다. 실제로 WDL lymphoma는 발견 당시 병기 III, IV기가 많으며 골수 침범이 빈번한 것으로 보고되고 있어⁴¹⁾, 본 연구 대상에서 임상 병기 1, 2기로 결정되었던 환자 중 상당수는 골수 등이 침범된 진행된 병기 환자가 혼재되어 있었을 가능성이 높을 것으로 사료된다.

제일 빈도수가 많았고 생존율이 거의 비슷하게 나온 Waldeyer's ring과 경부 림프절 환자 중 적절한 치료가 시행된 환자들을 대상으로 치료 결과를 분석 하였을 때, 환자 전체의 5년 생존율과 무재발 생존율은 각각 59.3%와 54.6%로(Fig. 1) 과거의 다른 보고들과 비슷하였다^{5, 7, 9, 11, 14, 26, 27)}. 치료에 대한 반응율은 방사선 치료가 포함되었던 경우에는 92%-94% 정도로 높았으나 항암 화학 요법 단독 치료군에서는 83%로 다소 낮은 양상을 보였다(Table 6). 또한 Cabanillas³¹⁾도 항암 화학 요법을 단독으로 시행했을 때 병기 1기에서는 만족할 만한 결과를 보였지만 병기 2기에서는 주로 종괴가 큰 경우에서 재발이 많아서 이 경우에는 항암 화학 요법 후에 방사선 치료를 추가해야 할 것이라고 한 점등으로 보아 국소 제어 측면에서 방사선 치료의 효과와 역할을 인정할 수 있겠다. 그러나 본 연구의 항암 화학 요법 단독 치료 환자 중 PR반응을 보였던 환자 3명은 위에 언급한 병기나 종양의 크기 등과 예후와의 특별한 연관 관계를 보이지는 않았는데 환자 숫자가 작아서인 것으로 생각된다. 치료에 따른 생존율을 분석해 보았을때 전체적으로 치료 방법에 따른 생존율의 통계적인 차이는 보이지 않았는데 그 중 병용 요법이 다른 치료 방법에 비하여 초기의 재발을 감소시키는 효과가 있는 것을 알 수 있었다 (Fig. 3(a)). 이를 병기별로 나누어 살펴 보면 1기에서는 항암 화학 요법이 시행되었던 군이 방사선 치료만 시행받은 군보다 높은 생존율을 보였는데, 이는 임상

적으로 병기가 결정된 1기 환자들에서 잠재 병소를 항암 화학 요법이 효과적으로 제어하였기 때문인 것으로 생각된다. 또한, 항암 화학 요법 단독만으로도 75%의 3년 무병 생존율을 얻을 수 있으므로 굳이 방사선 치료를 병용함으로써 생기는 구내 건조증, 충치 등의 부작용을 감수할 필요가 없을 것으로 사료되나 아직 추적 관찰 기간이 비교적 짧아서 보다 긴 관찰이 필요할 것으로 보인다. 아울러 보다 적절한 치료를 위해서는 1기라도 종양의 크기가 큰 (> 10 cm) 경우에는 국소 재발이 많으므로 방사선 치료와의 병용 요법이 시행되어야 할 것으로 생각된다^{10, 14}. 방사선 치료 단독군은 5년 무병 생존율이 53.3% 정도로 항암 화학 요법이 포함된 치료 방법에 비하여 떨어지는데 전체 생존율이 72.9%로 비교적 높은 것은 재발 후 항암 화학 요법으로 구제된 결과로 판단된다. 2기 환자에서는 항암 화학 요법 단독 치료로는 36.7%의 3년 무재발 생존율 밖에 얻을 수 없었으며, 3년 전체 생존율도 45.9%에 불과하였다(Table 7). 따라서 이 경우에는 항암 화학 요법 단독 치료로는 부적당하다고 여겨지며 병용 요법을 시행해야 할 것으로 사료되며, 병용 요법에서는 60.1%까지의 무재발 생존율을 얻을 수 있었다(Table 7).

항암 화학 요법 단독 치료의 보고는 국한성 두경부 림프종에서는 거의 보고된 바 없으나 Shima 등¹¹이 보고한 후향적 연구에서 3명의 1기 환자의 5년 생존율이 50%, 5명의 2기 환자는 75%의 생존율을 보고한 바 있다. 기타 1, 2기 비호지킨스 림프종 전체에서의 항암 화학 요법 단독 치료 보고는 65%-85%의 비교적 좋은 성적이 보고되지만²⁸⁻³², 전향적 연구는 아직 나오지 않은 상태이고 또 현재까지의 연구 결과도 환자 숫자가 매우 작거나 또는 무리하게 두 기관의 환자를 혼합하여 분석하는⁴² 등의 무리한 점이 보이고 있고 비교적 장기 추적 관찰이 부족한 상태이다. 본 연구에서 항암 화학 요법제의 종류에 따라서는 BACOP과 CHOP 약제 사이에 차이를 보이지 않았고, 단지 CVP 약제 등을 포함한 기타 약제 치료 환자에서만 유의미하게 생존율이 낮은 것을 알 수 있었는데, Bajetta 등⁴³은 BACOP이 CVP에 비하여 완전 관해율이나 재발 방지율에서 우세함을 보고한 바 있다.

국한성 두경부 림프종의 병용 요법에서는 58%-85%까지의 5년 생존율이 보고되고 있고 그 외 1, 2기 비호지킨스 림프종 전체를 대상으로 한 경우에도 전향적 연구를 포함하여 62%-96%까지의 높은 성적이 보고되고 있다^{9, 11, 13, 14, 15, 27, 43-47}.

결과적으로 아직까지 국한성 1, 2기 비호지킨스 림

프종의 치료에 있어서 병용 치료 외에는 전향적 치료 결과가 없는 상태이고 항암 화학 요법 단독 치료는 아직 완전한 결과가 나오기까지는 좀더 시간이 필요한 상태이다. 방사선 단독 치료는 결절형 등 저분화도 림프종의 치료와 개복을 하여 병리학적으로 병기가 결정된 1기 환자에서만 충분한 성적을 거두는 것으로 나타나고 있다⁴⁸. 또한 30% 정도에서 횡경막하 또는 전신 재발하므로(Table 11) 대부분의 경우에는 병용 치료가 시행되는 것이 적당하며 또 이러한 치료에 따른 부작용은 받아들일 만한 정도라고 보고되고 있다²⁷. 그리고 병용 요법의 경우에는 국소 재발율도 방사선 단독보다 줄임(10%에서 4%로)을 알 수 있었다(Table 11). 그러나 제한된 경우에 있어서 즉, 병기 1기이면서 종양의 크기가 10cm를 넘지 않으며 종양들이 연접하여 있고 갯수가 많지 않을 경우에는 항암 화학 요법 단독으로 치료를 해볼 수 있을 것으로 사료된다.

병용 요법으로 치료할 시에 치료 방법의 시행 순서에 따른 예후의 차이에 대해서는 보고가 많지 않으나 Prestidge 등⁴⁶은 단변량과 다변량 분석에서 항암 화학 요법+방사선 치료+유지 항암 화학 요법의 순서가 통계적으로 유의하게 성적이 좋았다고 보고한 바가 있으며, Cabanillas³¹는 비호지킨스 림프종은 전신 질환이므로 먼저 전신 항암 화학 요법 후에 방사선 치료가 시행되는 것이 타당하다고 주장하였다. 본 연구에서도 통계적인 차이는 없으나 항암 화학 요법이 먼저 시행되는 경우가 생존율이 높았으며 또한 유지 항암 화학 요법이 추가된 경우에 생존율이 보다 높았으며 유지 항암 화학 요법이 추가된 경우에는 생존율이 약 14% 증가하는 것을 볼 수 있었다(Table 8). 아울러 이러한 경향은 병기 2기에서 더욱 두드러지는 양상을 나타내어서, 1기 환자에서의 예후 불량 인자가 있는 경우와 모든 2기 환자들은 항암 화학 요법후에 방사선 치료를 시행하고, 유지 항암 화학 요법이 시행되는 것이 바람직하다고 생각되며 이러한 방법으로 2기 환자도 3년 무재발 생존율을 81.5%까지 높일 수 있음을 알 수 있었다(Table 8).

일반적으로 이야기되는 예후 인자로 성별, 나이, 종양의 크기, 병리 조직학적 소견, B증상, 병기, 원발 부위, 초기 치료 반응을 등이 있는데 본 연구에서는 단변량 분석시, 치료에 대한 반응율($p < 0.005$) 만이 의미가 있었고, 종양의 크기는 경계적($p < 0.1$)인 의미가 있었다. 그리고 연령이 50세 이상인 경우에서 오히려 예후가 좋았는데 이는 일반적인 보고와 반대되는 경향으로 보이니¹⁴ 양군간에 예후의 차이가 없는 것으로 해석 하였다(Table 12).

방사선량을 5000 cGy를 기준으로 나누었을 때 병용 치료군과 방사선 단독 치료군 모두에서 선량에 따른 생존율의 차이에서 통계적인 의미를 보이지 않았으나 방사선 단독 치료군에서는 5000 cGy 미만이 조사 되었을 경우에는 3년 무재발 생존율이 33.3%였고 국소 제어율이 67%로 5000 cGy 이상에서의 생존율(72.2%)과 국소 제어율(100%)보다 훨씬 떨어지는 것을 알 수 있었다(Table 10). 이는 DH 림프종에서는 50 Gy 이상에서 국소 제어율이 높다는 보고를 감안해 볼 때, 우리 나라의 림프종이 미만형, 특히 DH 형이 많아서 그런 것으로 추측해 볼 수 있으나, 병용 치료의 경우에는 큰 의미는 없을 것으로 사료된다^{2, 6, 49}.

국한성 두경부 림프종에서 다변량 분석이 시행된 보고는 많지 않은데 Kirsch 등¹²⁾은 Waldeyer's ring의 histiocytic non-Hodgkin's lymphoma의 다변량 분석을 시행하여 성별, 병기 조직학적 아형, 혈청 구리(Serum Copper)가 유의미한 독립적 예후 인자라고 이야기 하였으며, Shigematsu 등⁸⁾은 종양의 크기와 원발 부위, 그리고 항암 화학 요법이 4회 이상 시행되는 것이 유의미한 예후 인자라고 보고 하였다. 본 연구에서는 다변량 분석에서 연령($p=0.026$)과 종양의 크기($p=0.013$) 만이 의미가 있었고, 생존율에 영향을 미치는 독립적 예후 인자로 생각하였다.

결론적으로, 그동안의 본원에서 후향적인 치료 결과를 토대로 병기, 종양의 크기 등 환자의 각 상태별로 최적의 치료 조합을 찾아 보기 위하여 위의 분석을 시행하였으며, 나름대로 각 상태별로 제일 높은 생존율을 보이는 방법들을 분류해 내었으나, 본 연구는 아직까지도 각 분류별 환자의 숫자가 충분치 못하여, 각종 치료 결과의 수치가 통계적 뒷받침을 받지 못하고 있는 문제점을 안고 있어서 보다 많은 숫자의 환자를 대상으로 한 연구가 계속 되어야 하리라고 사료된다.

결 론

병기 1, 2기의 국한성 두경부 비호지킨스 림프종 환자를 치료 방법별 (방사선 단독 치료, 항암 화학 요법 단독 치료, 그리고 병용 요법)로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 전체 환자의 5년 무재발 생존율과 5년 전체 생존율은 각각 54.6% 와 59.3% 였다.
- 2) 치료 방법별로 치료 성적을 비교한 결과, 방사선 단독 치료군과 병용 요법군의 치료에 대한 반응율은 각각 92%, 94% 였으며, 항암 화학 요법 단독군은

83% 였다. 치료 방법별 생존율에는 통계적인 차이가 없었으나 병용 요법군에서 초기 재발이 적었고, 병기 1기에서는 항암 화학 요법 단독 치료군의 치료 성적이 우수하였고, 2기에서는 병용 요법의 치료 성적이 우수하였다.

3) 항암 화학 요법에서 BACOP 약제와 CHOP 약제 사이의 생존율의 차이는 없었다.

4) 병용 요법을 시행하는 경우에는 항암 화학 요법 + 방사선 치료 + 유지 항암 화학 요법의 치료 순서가 가장 성적이 좋았다.

5. 단변량 분석에서 의미있는 예후 인자로는, 치료에 대한 반응 정도가 의미 있었으며, 연령과 종양의 크기는 경계적인 의미가 있었다. 다변량 분석에서는 연령과 종양의 크기가 의미 있는 예후 인자로 나타났다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 국한성 두경부 림프종의 치료에 있어서, 임상 병기가 1기이며, 종양이 10 cm를 넘지 않는 경우에는 항암 화학 요법 단독으로 치료해 볼 수 있겠으며, 10cm 이상의 종양을 가진 1기 환자와 모든 2기 환자는 병용 요법으로 치료하는 것이 바람직하다고 사료된다. 향후 치료 방법의 정립을 위하여, 병용 요법과 항암 화학 요법 단독 치료와의 비교 등 계획된 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

1. Wong DS, Fuller LM, Butler JJ, Sullenger CC. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Am J Radiol* 1975; 123:471-481
2. Bush RS, Gaspodarowicz M, Sturgen J. Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:1129-1136
3. Reddy S, Saxena VS, Pelletiere EU, Hendrickson FR. Early nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1977; 40:98-104
4. Mill WB, Lee FA, Franssila KO. Radiation treatment of stage I and II extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Cancer* 1980; 45:653-661
5. Burton GV, Atwater S, Borowitz MJ, Huang AT. Extranodal head and neck lymphoma. Prognosis and pattern of recurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116:69-73

6. **오원용, 서창욱, 김귀언, 김병수.** 두경부에 국한된 stage I,II non-Hodgkin's lymphoma의 방사선 치료. 대한 치료 방사선과 학회지 1984; 2:49-58
7. **Kim JS, Kim IH, Ha SW et al.** Radiotherapy results of the Non-Hodgkin's lymphoma in the head and neck. J Korean Soc Ther Radiol 1985; 3:113-120
8. **Shigematsu N, Kondo M, Mikata A.** Prognostic factors of stage I and II non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck: The value of the Working formulation and need for chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15:1111-1118
9. **Shrivastava SK, Moni JV, Dinshaw KA et al.** Head and neck extranodal non-Hodgkin's lymphomas in Indian patients. Radiotherapy and Oncology 1988; 12:113-120
10. **Hisamitsu S, Shibuya H, Hoshina M, Horiuchi J.** Prognostic factors in head & neck non-Hodgkin's lymphoma with special reference to serum lactic dehydrogenase and serum Copper. Acta Oncologica 1990; 29:879-883
11. **Shima N, Kobashi Y, Tsutsui K, et al.** Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. A clinicopathologic study in the Kyoto-Nara Area of Japan. Cancer 1990; 66: 1190-1197
12. **Kirsch JP, Miller RH, Blair PA.** Histiocytic non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring. Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 105:777-780
13. **Landberg TG, Hakansson LG, Moller TR, et al.** CVP remission-maintenance in stage I or II non-Hodgkin's lymphomas, preliminary results of randomized study. Cancer 1979; 44: 831-838
14. **Shirato H, Tsuji H, Arimoto T, et al.** Early stage head and neck non-Hodgkin's lymphoma: The effect of tumor burden on prognosis. Cancer 1986; 58:2312-2319
15. **Connors JM, Klimo P, Fairey RN, Voss N.** Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited stage, histologically aggressive lymphoma. Ann Intern Med 1987; 107: 25-30
16. **Burugere J, Schlienger M, Gerardmarchant R, Tubiana M, Pouillart P, Cachin Y.** Non-Hodgkin's malignant lymphoma of upper digestive and respiratory tract. Natural history and results of radiotherapy. Br J Cancer 1975; 31:435-440
17. **Heifetz LJ, Fuller LM, Rodgers RW, et al.** Laparotomy findings in lymphangiogram-staged I and II non-Hodgkin's lymphomas. Cancer 1980; 45:2778-2786
18. **Horiuchi J, Okuyama T, Matsubara S, Shibuya H, Suzuki S, Kamiyama R.** Extranodal non-Hodgkin's lymphoma in the head and neck : Irradiation and clinical course. Acta Radiol Oncol 1982; 21:393-399
19. **Jacobs C, Hoppe RT.** Non-Hodgkin's lymphoma of head and neck extranodal sites. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 2:357-364
20. **Carbone PP.** Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971; 31:1860-1861
21. **Hoppe RT, Burke JS, Glatstein E, Kaplan HS.** Non-Hodgkin's lymphoma, involvement of Waldeyer's ring. Cancer 1978; 42: 1096-1104
22. **Shibuya H, Kamiyama R, Watanabe I, Horiuchi J, Suzuki S.** Stage I and II Waldeyer's ring and oral-sinonasal non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1987; 59:940-944
23. **Conley SF, Staszak C, Clamon GH, Maves MD.** Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: The University of IOWA experience. Laryngoscope 1987; 97:291-300
24. **Neilly IJ, Dawson AA, Russell D, Laing MR.** Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: Experience in the Grampian area. J Laryngology and Otology 1990; 104:972-975
25. **Banfi A, Bonadonna G, Ricci SB, et al.** Malignant lymphoma of Waldeyer's ring: Natural history and survival after Radiotherapy. British Medical Journal 1972; 15:140-143
26. **Shimm DS, Dosoretz DE, Harris NL, Pilch BZ, Linggood RM, Wang CC.** Radiation therapy of Waldeyer's ring lymphoma. Cancer 1984; 54:426-431
27. **김주황.** 두경부에 국한된 non-Hodgkin's lymphoma에서의 항암제 및 방사선 병용 요법에 관한 연구 (Thesis). Seoul, Korea, Yonsei University, 1987
28. **Cabanillas F, Bodey G, Freireich EJ.** Management with chemotherapy only of stage I and II malignant lymphoma of aggressive histologic types. Cancer 1980; 46:2356-2359
29. **Fisher RI, Devita VT, Hubbard SM, et al.** Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequence of

- ProMACE and MOPP chemotherapy. *Ann Intern Med* 1983; 98:304-309
30. **Miller TP, Jones SE.** Initial chemotherapy for clinically localized lymphomas of unfavorable histology. *Blood* 1983; 62:413-418
 31. **Cabanillas F.** Chemotherapy as definitive treatment of stage I, II large cell and diffuse mixed lymphomas. *Hematological Oncology* 1985; 3:25-31
 32. **Jones SE, Miller TP, Connors JM.** Long term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited stage diffuse large cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1989; 7:1186-1191
 33. **이종무, 황기석, 최규원, 안득용.** 한국인의 악성 임파종, 1019예에 대한 종합적 고찰. *대한혈액학회 잡지* 1977; 12:1-20
 34. **이광길, 양우익, 이유복.** 한국인 악성 임파종의 조직학적 및 면역 조직학적 연구. *연세논문(의학편)* 1985; 21:1-28
 35. **Kim SK, Ryu S, Park KR, et al.** Radiation therapy results of the non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal cavity. *J Korean Soc Ther Radiol* 1987; 2:97-103
 36. **Rappaport H.** Tumors of the hematopoietic system. In *Atlas of tumor pathology, section III, fascicle 8.* Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1966
 37. **World Health Organization.** WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization, Geneva, 1979, pp14-27
 38. **Kaplan EL, Meier P.** Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-482
 39. **Cox DR, Oakes D.** Analysis of survival data. London, Chapman & Hall, 1984
 40. **Shidnia H, Hornback NB, Lingeman R, Barlow P.** Extranodal lymphoma of the head and neck area. *Am J Clin Oncol* 1985; 8:235-243
 41. **Magrath TT.** The Non-Hodgkin's lymphomas. 1st Ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990; pp309-315
 42. **Longo DL.** Combined modality therapy for localized aggressive lymphoma: Enough or too much? *J Clin Oncol* 1989; 7:1179-1181
 43. **Bajetta E, Valagussa P, Bonadonna G, et al.** Combined modality treatment for stage I, II non-Hodgkin's lymphomas: CVP versus BACOP chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:3-12
 44. **Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G, et al.** Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I, II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 16:125-134
 45. **Mauch P, Leonard R, Skarin A, et al.** Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1985; 3:1301-1308
 46. **Prestidge BR, Horning SJ, Hoppe RT.** Combined modality therapy for stage I, II large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:633-639
 47. **Cosset JM, Amar MH, Vuong T, et al.** Alternating chemotherapy and radiotherapy combination for bulky stage I and II intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma: an update. *Radiotherapy and Oncology* 1991; 20: 30-37
 48. **Longo DL, Hathorn J.** Current therapy for diffuse large cell lymphoma. *Prog Hematol* 1987; 14:115-136
 49. **Peters MV.** The contribution of radiation therapy in the control of early lymphoma. *Am J Radiol* 1963; 90:956-967